Ueber Hirsutismus.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von

Friedrich Wilhelm Carl Krüger
aus Berlin.

Tag der Promotion: 17. Mai 1919.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstr. 9.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus.

Dem Andenken meines Vaters!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546509_0113

Unter den Tumoren der Nebennieren besitzen die von der Rinde ausgehenden ein besonderes klinisches Interesse, da sie meistens mit anderen höchst eigenartigen äusseren somatischen Erscheinungen einhergehen. Es handelt sich bei diesen um das Krankheitsbild, dem A p e r t die Bezeichnung Hirsutismus gegeben hat. Auf Grund einer Reihe eigener klinischer Erfahrungen und der in der Literatur vorliegenden Fälle über Hypertrophie und Tumorbildung der Nebennieren und Geschlechtsfunktion kam er zu der Ansicht, dass der Symptomenkomplex des Hirsutismus mit einer Ueberfunktion der Nebennierenrinde in Zusammenhang gebracht werden könnte.

Zur Erklärung des Wortes selbst sei erwähnt, dass das lateinische hirsutia die Struppigkeit (Adj. hirsutus rauh, struppig, zottig) bedeutet, und dass im medizinischen Sprachgebrauche das cor hirsutum als Zottenherz und die lingua hirsuta als pelzig aussehende Zunge bekannt ist, ebenso hirsuties für allgemeine Behaarung.

Der Hirsutismus äussert sich nun auch in diesem Sinne so zwar, dass die daran Erkrankten eine somatische und teils auch psychische Umwandlung in einen „rauhen", d. h. männlichen Typ erleiden und aus diesem Grunde können vor der Pubertät wohl beide Geschlechter, nach der Pubertät aber nur hauptsächlich das weibliche unter solchen Erscheinungen erkranken, bezw.

die bei diesen sich darbietenden Veränderungen mit Hirsutismus bezeichnet werden.

Die Symptome nun bestehen, wie ich dem Handbuche „Innere Sekretion“ von Prof. Dr. Arthur Biedl entnehme, in „einer vorzeitigen Entwicklung des Gesamtkörpers mit Störungen in der Sexualsphäre, in einer starken Ausbildung des Fettgewebes und in einer exzessiven Entwicklung und Anomalie in der Beschaffenheit der Behaarung“. Auf der Brust, dem Rücken und den Gliedmassen entwickelt sich starker Flaum und bei jugendlichen Individuen erscheinen sehr frühzeitig Scham- und Achselhaare. Die Stimme wird tiefer, rauher, wie bei einem Manne und häufig bildet sich Bartwuchs aus. So demonstrierte Exc. v. Bergmann am 28. November 1906 in der Berliner medizinischen Gesellschaft eine Frau, „die bis zur Geburt ihres ersten Kindes keinen Bartwuchs hatte. Nach der Geburt ihres ersten Kindes ist ihr plötzlich und schnell ein schöner Vollbart gewachsen“. Da diese Frau anscheinend einer Artistengruppe angehörte und ihren Bartwuchs für Geld sehen liess, ist nichts weiter über sie zu erfahren gewesen. Die Erscheinungen des Hirsutismus sind ausserdem verschieden je nach dem Alter und der Zeit, in der die Krankheit zum Ausbruch kommt. Entwickelt sie sich schon während der Embryonalmonate, so entsteht der Pseudohermaphroditismus. Entsteht sie im Verlaufe der Kindheit, so bietet sie das Bild der Pubertas praecox, beim weiblichen Geschlecht mit Umschlagen in den heterosexuellen Typ. Tritt sie erst nach der Geschlechtsreife auf, so ist die überaus starke Behaarung des ganzen Körpers, die Bart- und Fettgewebsentwicklung auf-

fallend, sowie beim weiblichen Individuum das Ausbleiben der Periode und ein Umschlagen in den heterosexuellen Typ. Einen Fall von Hirsutismus nach der Pubertät stellte Geheimrat Kraus (1) in der Sitzung der Berl. med. Gesellsch. am 5. November 1913 vor der Tagesordnung vor. „Es handelt sich um eine 25jährige Patientin, die aus Russland stammt. In der Schule ist sie gut mitgekommen, in ihrem jetzigen Beruf ist sie Hebamme. Aehnliche Erkrankungen wie diejenige, an der sie selbst leidet, sind in ihrer Familie bisher nicht beobachtet worden. Vor drei Jahren fand sich in ihrem Urin etwas Eiweiss. Vom 13.—21. Lebensjahr menstruierte sie normal, dann traten ununterbrochene Blutungen für die Dauer eines Monats ein, es folgte eine Periode normaler Menses, und seit etwa 2 Jahren haben die Menses ganz aufgehört. Seit ihrem 13. Lebensjahre ist die Patientin nicht mehr gewachsen. Mit 20 Jahren hatte sie ein Körpergewicht von 85 kg, von dem sie in den letzten Jahren wieder 15 kg verloren hat. Im 20. Lebensjahre begann bei ihr eine Behaarung des Körpers sich zu entwickeln, welche sich über den ganzen Körper ausdehnte, männlichen Typus annahm und auch zur Entwicklung eines Backen- und Schnurrbartes führte. (Durch Röntgenbestrahlung sind die Behaarungen des Gesichts beseitigt worden. Der übrige Körper ist niemals einer Röntgenbestrahlung ausgesetzt worden.) Mit 13 Jahren hatte sie bereits Geschlechtsneigung, in der letzten Zeit hat jeder Geschlechtstrieb bei ihr aufgehört. Die Kranke zeigt die Erscheinungen eines Hyperadrenalismus. Sie hat unzweifelhaft eine starke Adrenalinaemie. Ferner besteht bei ihr Hyperglykaemie und auch Glykosurie. Ausser-

dem scheidet sie pathologisch Glykuronsäure aus. Der Blutdruck ist dauernd hoch, ohne eine Höhe wie bei Nierenkrankheiten zu erreichen. Er schwankt zwischen 140 und 170. Die Patientin hat schliesslich noch an der Schädelbasis eine Configuration, als wenn der Türkensattel überdacht wäre. Da das nur ein Röntgenbefund ist, so lässt sich damit nichts anfangen. Die Patientin hat keine Erscheinungen von Akromegalie. Bezüglich des Wachstums liegt die Anomalie vor, dass sie mit ihrem 13. Lebensjahre nicht mehr gewachsen ist. Zu erwähnen ist auch der Fettreichtum, der jetzt geschwunden ist. Von Bedeutung an dem Fall ist, dass die Patientin einen männlichen Typus angenommen und auch die Stimme gewechselt hat. Die Patientin hat beobachtet, dass ihre Clitoris gewachsen ist. Gynaekologisch ist festgestellt, dass ihr Hymen, ein Hymen fimbriatus, intakt ist. Uterus und Ovarien sind zu klein. Die Patientin klagt über Schmerzen in der Gegend des linken Ovariums. Für diesen Symptomenkomplex (Hirsutismus) hat man auch pathologisch-anatomisch einen Zusammenhang mit der Nebenniere feststellen können. Es handelt sich meist um Hypernephrome. Die Zahl der einschlägigen Fälle ist immerhin geeignet, therapeutische Konsequenzen zu veranlassen. Man muss sich in diesem Falle vorstellen, dass die linke Nebenniere afficiert ist. Ob aber die Affektion auf diese beschränkt geblieben ist, oder ob schon eine Aussaat stattgefunden hat, lässt sich nicht ohne weiteres sagen, so dass eine Probelaparotomie nicht angezeigt erscheint. Es bleibt vielleicht die Behandlung mit Röntgenstrahlen übrig, über deren Erfolg aber auch nichts vorher zu sagen ist. Die Möglichkeit, dass die

Sache auch anders sich verhält, als es der Diagnose: krankhafte Beteiligung der Nebenniere entspricht, ist zuzugeben, doch ist daraus wegen der Seltenheit der Fälle kein Vorwurf zu erheben.“ Die Patientin wurde später operiert, und die Diagnose erhielt ihre Bestätigung, denn es ergab sich in der Tat ein Hypernephrom der linken Nebenniere.

Die Patientin wies also ausgesprochene männliche sekundäre Geschlechtsmerkmale auf: neben einer allgemeinen reichlichen Behaarung bildete sich ein Schnurr- und Backenbart aus, die Stimme wurde tiefer, die Menstruation blieb aus, kurz sie nahm äusserlich einen männlichen Typus an. Dabei waren die äusseren Genitalien bis auf die in der letzten Zeit vergrösserte Clitoris normal weiblich, ebenso die inneren Genitalien, die bis auf den zu kleinen Uterus und die zu kleinen Ovarien vollständig den normalen Verhältnissen entsprachen.

Aehnliche Fälle wurden auch von Bortz und Thumim (2) mitgeteilt. Bei ihnen „handelte es sich um 17jährige Mädchen, bei denen zuerst eine normale Entwicklung und normales Auftreten der Menstruation beobachtet wurde; dann zessierten die Menses, und es kam zur Entwicklung eines Bartes und auch sonst völlig männlicher Behaarung; in dem Falle von Bortz auch zu Adipositis. Die Sektion ergab Atrophie der Ovarien und beiderseitige gefässreiche suprarenale Rindentumoren“.

Einen interessanten Fall von allgemeiner Behaarung mit heterologer Pubertas praecox hat Prof. W. Herzog im Jahre 1915 in der Münchener med. Wochenschrift veröffentlicht, den man vermutlich auch als einen Fall

von Hirsutismus wird ansprechen können, obwohl der Beweis einer Affektion der Nebennierenrinde, die zum Begriff Hirsutismus unbedingt gehört, noch nicht hat erbracht werden können. Es handelte sich in diesem Falle um ein Kind von $3^1/_2$ Jahren, das aus vollständig gesunder, geistig und körperlich normaler Umgebung stammte. Bis zum 2. Jahre entwickelte sich das Kind vollkommen normal und zeigte keinerlei Abnormitäten. Dann aber entwickelte sich eine ausserordentlich starke Behaarung am ganzen Körper, die sich auch auf das Gesicht ausdehnte in Gestalt eines mässigen Schnurr- und dichtgelockten Backenbartes von ziemlich starker Haardicke. Die Stimme wurde tiefer, die Muskulatur direkt athletenhaft und die Körpergrösse betrug bei der Untersuchung 10 cm mehr, als der gleichaltrigen Durchschnittsgrösse entsprochen hätte. Die Röntgenphotographie ergab normalen Befund, ebenso die gynaekologische Untersuchung, bei der weder ein Ovarium, noch ein Tumor festgestellt werden konnte. Mammae waren nicht angedeutet und es bestand noch keine Menstruation. Allerdings konnte, wie schon erwähnt, bei diesem Kinde ein Tumor oder eine sonstige krankhafte Erscheinung vonseiten der Nebennieren nicht festgestellt werden, was erst die Diagnose sichern würde. Aber Prof. Herzog hält eine Affektion der Epiphyse für ausgeschlossen, da bei dieser nie die z. T. sogar sehr schweren Gehirnsymptome fehlen, die bei dem Kinde vollständig vermisst werden. Ausserdem wird bei Zirbelaffektionen kein heterologes Verhalten der Geschlechtsmerkmale beobachtet. Aus denselben Gründen müsste auch eine Affektion der Hypophyse ausgeschlossen werden, gegen die ausserdem das voll-

kommen normale radioskopische Bild der Hypophyse und das kindliche Alter der Patientin sprächen, da Hypophysenaffektionen erst im späteren Alter nach Abschluss des Körperwachstums auftreten. Da weder ein Tumor noch irgend eine krankhafte Veränderung der Keimdrüsen nachzuweisen sei, können auch diese nicht in Frage kommen. Prof. Herzog kommt dann zu dem Schluss, dass das Krankheitsbild des Kindes am meisten Aehnlichkeit mit dem Hirsutismus habe.

Nach Prof. Herzog hat auch Jump im Americ. journal of the med. sciences 147 (4) einen weiteren Fall beschrieben: „Bei einem Mädchen entwickelte sich nach dem ersten Lebensjahre Maturitas paecox, starker Haarwuchs am ganzen Körper, besonders an den Pubes und in den Achselhöhlen, tiefe Stimme, vergrösserte Clitoris, ungewöhnliche Intelligenz und Körperkraft. Mit 7 Jahren entstand im rechten Hypochondrium eine schnell wachsende Geschwulst, die sich bei der Operation als Hypernephrone der Nebennierenrinde, stark mit der Leber verwachsen, herausstellte. Exitus 3 Stunden nach der Operation.“ Auch in diesem Falle wurde ein Zusammenhang zwischen diesem Symptomenkomplex und dem Tumor der Nebennierenrinde angenommen.

Einen Fall, den man wohl zum „Typ der embryonalen Periode“ rechnen kann, veröffentlichte P. Fränkel. Eine 41 jährige ledige Aufwärterin wurde beim Rasieren vom Tode überrascht. Die Obduktion ergab ausgesprochene männliche sekundäre Geschlechtscharaktere: männlichen Haar- und Bartwuchs, „die Schamhaare zeigten auch das männliche Dreieck“, Fehlen der Mammae. Am Skelett waren männliche und weibliche

Formen gemischt: männlich war die Form des Beckens und die Verknöcherung des Kehlkopfes. Die äusseren und inneren Genitalien waren fast vollständig weiblich. Die hypertrophierte Clitoris war penisähnlich, die inneren Genitalien mangelhaft ausgebildet, entsprachen in ihrer Entwicklung dem 4.–5. Embryonalmonate. An den beiden Nebennieren fand sich eine sehr starke Entwicklung der Fettkapsel und eine ausserordentlich starke Hyperplasie der Rinde bei gering entwickeltem Mark. Da eine rechte Keimdrüse nicht vorhanden war, sondern vermutlich gelegentlich einer Bauchoperation mit entfernt wurde oder überhaupt degenerierte, und da die linke Keimdrüse hypoplastisch war, könnte man manche der vorhandenen Erscheinungen dieses Falles mit diesem Umstand in Zusammenhang bringen, denn bei Frauen tritt auch im Klimakterium oder nach Kastration eine scheinbare Annäherung an den männlichen Typus ein. „Aber einen solchen Skrupel, dass also die Verknöcherungsprozesse, die Hypertrichose sekundär durch Fortfall der Ovarialfunktion entstanden sind, nicht primär mit der Geschlechtsmissbildung zusammenhängen, wird man sofort von sich weisen, wenn man die grosse Zahl der offenbar auf gestörter Entwicklung beruhenden Erscheinungen an den Genitalien, am Skelett und vor allen Dingen den Nebennieren berücksichtigt. Man wird deshalb durchaus berechtigt sein, auch diese Erscheinungen mit den geschlechtlichen Missbildungen in Zusammenhang zu setzen, so dass der Fall nach der Halbau'schen Terminologie als ein Pseudohermaphroditismus femininus externus secundarius bezeichnet werden muss."

Bei diesem Falle ist noch hervorzuheben, dass in

der Familie der Verstorbenen noch 2 oder 3 weitere Geschlechtsmissbildungen zu bestehen scheinen, und dass die Tote schon bei Lebzeiten durch ihr männliches Aussehen aufgefallen war. Ueber ihre Geschlechtsneigungen konnte nichts in Erfahrung gebracht werden.

Im Falle von Pseudohermaphroditismus femininus externus, den C. B e n d a im Jahre 1914 veröffentlichte, handelt es sich um ein Präparat, das einem 2 monatigen Kinde mit männlichem Vornamen entstammte, das an einer Cyanose infolge Erweiterung des Ductus Botalli ad exitum kam. Das Präparat war eine Missbildung sicheren weiblichen Geschlechts, da die in der Entwicklung vielleicht etwas zurückgebliebenen Keimdrüsen weiblich und auch Tuben, Uterus und Vagina vorhanden waren. Dagegen waren die äusseren Genitalien mit Prostata ausgebildet männlich, der Penis zeigte nicht die geringste Abnormität. Es bestand eine hochgradige Hyperplasie der Nebennieren, die histologisch ausschliesslich aus Rindensubstanz bestanden, Marksubstanz war nicht vorhanden. Und zwar ergab die mikroskopische Untersuchung „eine echte glanduläre Wucherung des Nebennierenparenchyms, eine Struma suprarenalis mit ausschliesslicher Beteiligung des Rindengewebes".

B e n d a bezeichnet diesen Fall als ein klassisches Beispiel von Pseudarrhenie, Scheinmännlichkeit eines weiblichen Individuums, und hebt als auffälligsten Befund neben der Abnormität der Genitalien die abnorme Hyperplasie der Nebennieren hervor, der er eine kausale Bedeutung für die Genitalmissbildung zuschreibt. Denn „dass hier mehr als ein zufälliges Zusammentreffen vorliegen muss, geht aus den Feststellungen

Fiebigers hervor, dass der gleiche Befund bei allen höheren Graden von Pseudarrhenie, wo überhaupt darauf geachtet wurde, erhoben worden ist, nachdem Marchand ihm als Erster eine grössere Aufmerksamkeit widmete".

Wie die von Geh. Rat Kraus, Bortz und Thumim geschilderten Fälle von Hirsutismus nach Apert dem „Typ der Periode der Geschlechtstätigkeit" und die von Prof. Herzog und Jump der „Periode der Kindheit" angehören, so würde dieser und der von P. Fränkel zum „Typ der embryonalen Periode" zu rechnen sein.

Ausser diesen angeführten Fällen sind noch eine Anzahl weiterer beschrieben, in denen allen eine Vergrösserung der Nebenniere infolge Hyperplasie oder Tumorbildung der Rinde mit Geschlechtsanomalien verknüpft waren. Alle boten im wesentlichen je dem Zeitpunkte der Entwicklung entsprechend das gleiche Krankheitsbild, sofern sie nur, was Apert auch besonders betont, mit einem Tumor aus Elementen der Nebennierenrinde zusammenhingen. Denn nur einen solchen zeigt der geschilderte Symptomenkomplex an, nicht aber einen Tumor, der aus Nebennierensubstanz oder aus Sarkom- und Angiomgewebe besteht. Apert selbst beschrieb seinen Symptomenkomplex im Jahre 1910 auf Grund von 35 sezierten und in der Literatur niedergelegten Fällen. In allen diesen zeigte die Sektion — bei inkonstanten Befunden an den anderen Eingeweiden — eine Hypertrophie oder Adenombildung der Nebennieren.

Nach Biedl ist seit der ersten einschlägigen Beobachtung von Marchand bisher in 13 Fällen

eine durch Hyperplasie der Rinde bedingte Vergrösserung der Nebennieren bei Pseudohermaphroditismus beschrieben worden. Von diesen betrafen 12 weibliche Scheinzwitter mit äusseren Genitalien und Behaarung vom männlichen Typus. Ausser diesen angeborenen Abnormitäten werden insbesondere jene Fälle als bemerkenswert angeführt, in welchen unilaterale Neoplasmen, am häufigsten Hypernephrome der Nebenniere im Kindesalter mit einem vorzeitigen Wachstum des ganzen Körpers, besonders aber der Sexualorgane, mit einer reichlichen Behaarung und starkem Fettansatz, im ganzen also mit einer Pubertas praecox verknüpft waren. Bereits 1905 haben Bulloch und Sequeira 12 derartige Fälle zusammengestellt, 5 weitere Fälle habe neuestens E. Glym hinzugefügt. Auffälligerweise überwog auch hier in allen diesen Fällen das weibliche Geschlecht, denn von den 17 Fällen gehörten 14 dem weiblichen und nur 3 dem männlichen Geschlechte an, und zeigte sich neben der frühzeitigen Pubertät noch eine Tendenz zur Ausbildung sekundärer männlicher Geschlechtsmerkmale. Das gleichzeitige Bestehen eines Hypernephroms der Nebenniere und einer Umänderung im Sexualcharakter bei erwachsenen Individuen ist nach Biedl bisher in 6 Fällen beschrieben worden. Dazu kommt als neuer Fall der eingangs beschriebene von Geh. Rat Kraus. Auch diese 7 Fälle betrafen alle weibliche Individuen.

Das Ueberwiegen des weiblichen Geschlechts in allen diesen Fällen findet seine Erklärung wohl darin, dass, wie Apert auch betont, der Symptomenkomplex nur mit einem Tumor aus Elementen der Nebennierenrinde zusammenhängt, nicht aber mit einem aus Mark-

substanz oder Sarkom- oder Angiomgewebe, und dass einerseits die Häufigkeit dieser für das Krankheitsbild gleichsam spezifischen Tumoren beim weiblichen Geschlecht grösser zu sein scheint als beim männlichen.

Darauf weist ja auch übrigens schon die Krankheitsbezeichnung „Hirsutismus" hin, die, wie oben erwähnt, eine Umwandlung in einen rauhen, d. h. männlichen Typus bezeichnen soll. Von einer solchen Umwandlung kann aber wohl nur hauptsächlich das weibliche Geschlecht betroffen werden, wenigstens in der Zeit nach der Pubertät. Nach B i e d l soll es jedoch auch vorkommen, dass bei jungen weiblichen Individuen Veränderungen in der Sexualsphäre fehlen, obwohl ein Hypernephrom besteht. Ebenso sollen bei erwachsenen weiblichen Hypernephromträgern nach der Menopause niemals Erscheinungen von seiten der Geschlechtsorgane bestehen.

Andererseits wird nach B i e d l die Geschlechtssphäre bei erwachsenen männlichen Individuen durch Hypernephrome niemals in Mitleidenschaft gezogen, ausser wenn sie vor der Pubertät kastriert wurden, worauf ich später noch zurückkommen werde. Im Kindesalter sind beim männlichen Geschlechte Sarkome der Nebenniere häufiger. Beim Durchsehen der mir zur Verfügung stehenden Literatur fand ich nur einen Fall von nachgewiesenem Adenom der Nebennierenrinde bei einem jugendlichen, bezw. kindlichen männlichen Individuum angeführt. Es ist der von W. F a l t a - Wien erwähnte Fall von Linser. Es handelt sich dabei um einen 5½jährigen Knaben, der wie ein Jüngling aussah und darum auch in die Männerabteilung des Spitals aufgenommen wurde. Er war 138 cm

gross, der Penis war 8—9 cm lang, Hoden von Taubeneigrösse, die Prostata so gross wie bei einem 15jährigen Knaben, die Muskeln waren gut entwickelt. Die Körpergrösse, Ossification, das fast vollständige Dauergebiss entsprachen völlig den Verhältnissen eines 15jährigen Knaben. Die Oberlänge war grösser als die Unterlänge. Es waren also kindliche Dimensionen in potenzierter Form vorhanden. Hypophyse war normal, es bestand Adipositas. Gewöhnlich bleibt die Entwicklung der Psyche solcher Kinder hinter der Körperentwickelung zurück, und auch die Entwicklung des Geschlechtstriebes geht meist langsamer vor sich.

Ich sagte am Anfang meiner Arbeit, dass gerade die Tumoren der Nebennierenrinde ein besonderes klinisches Interesse besitzen und habe durch die als Beispiele angeführten Fälle das Krankheitsbild zu kennzeichnen gesucht. Allen Fällen gemeinsam war die pathologische Veränderung der Nebenniere, und zwar in einer ganz bestimmten Richtung. Denn nur eine Gewebsproliferation aus Elementen der Nebennierenrinde gehört zum Krankheitsbilde des Hirsutismus. Doch bevor ich jetzt auf die Ueberfunktionszustände des Nebennierenapparates zu sprechen komme, erscheint mir eine kurze Erörterung der Entwicklung und des Baues der Nebenniere erforderlich, wobei ich mich hauptsächlich an die Ausführungen Biedl's halte.

Nach den neueren Forschungen besteht die Nebenniere aus zwei verschiedenen Organsystemen, die weder morphologisch und genetisch noch physiologisch und pathologisch im Zusammenhang stehen, und die sich an der Bildung der Nebennieren mit verschieden grossem Anteil beteiligen. Schon makroskopisch kann

man die beiden Organsysteme an den sich ziemlich scharf von einander abgrenzenden Anteilen erkennen, da sie an Farbe und Konsistenz völlig verschieden sind. Die Rinde ist von gelblicher Farbe und zeigt eine deutliche radiäre Streifung, während die Marksubstanz graurötlich erscheint. Auch die mikroskopische Untersuchung lässt erkennen, dass Rinde und Mark aus zwei verschiedenen Gewebsformationen bestehen. Die Rinde aus Gruppen epithelialer Zellen in verschiedener Anordnung, gemäss der man eine Zona glomerulosa, fascicularis und reticularis unterscheidet. Die epithelialen Rindenzellen enthalten regelmässig reichlich Tropfen von Fett und Lipoidsubstanzen. Die Marksubstanz, die man vom Sympaticus ableitet, ist charakterisiert durch ihren Gehalt an chromaffinen Zellen, Ganglienzellen und Nervenfasern. Daher fasst man sie mit der Carotisdrüse, der Steissdrüse, den Zuckerkandl'schen Nebenorganen als „Paraganglion" auf. Alle Gewebe, deren Zellen sich ebenso wie die der Marksubstanz verhalten, also alles chromaffine Gewebe rechnet man zum Adrenalsystem, von dem sich ein beträchtlicher Abschnitt als selbständige Formation längs des ganzen sympatischen Nervensystems findet. Alle Gebilde, die gleich der Nebennierenrinde aus Zellen mit lipoiden Einschlüssen bestehen, rechnet man zum Interrenalsystem, dessen Hauptmasse bei den Säugetieren und den Menschen durch die Nebennierenrinde repräsentiert wird. Während beide Systeme bei den niederen Wirbeltieren im Körper noch räumlich getrennt sind, besteht erst bei den Säugetieren und den Menschen eine völlige Zusammenlagerung, indem das Interenalsystem, d. h. die Rinde das Adrenalsystem,

d. h. das Mark umschliesst. Diese Zusammenlagerung zu einem einheitlichen Organ tritt aber erst sekundär auf, denn Rinde sowohl wie Mark haben auch bei den Säugern einen örtlich getrennten Ursprung. Wie die Keimdrüsen, aber unabhängig und getrennt von ihnen nimmt auch das Interenalsystem seinen Ursprung aus dem Epithel der Leibeshöhle, ist also mesodermalen Ursprungs, während man die Bildung der Marksubstanz dem Grenzstrang des Sympaticus zuschreibt, der, wie Balfour zuerst angab, in letzter Instanz vom äusseren Keimblatt abzuleiten ist.

Während nun die Nebennieren beim Erwachsenen makroskopisch und mikroskopisch das oben kurz skizzierte Bild zeigen, verhält es sich damit bei Kindern im ersten Lebensjahre anders. Wie nämlich Thomas im Jahre 1911 zuerst darauf aufmerksam gemacht hat, machen die Nebennieren der Kinder im ersten Lebensjahre eine Umbildung durch. Die Nebennieren Neugeborener bestehen zum grössten Teil aus Rinde, man kann sagen fast ausschliesslich aus Rinde, denn Marksubstanz findet man nur in kleinen Komplexen um die Venen herumgelagert. Zuerst gehen dann im Verlaufe des ersten Lebensjahres die zentral gelegenen Rindenpartien zugrunde, wofür sich eine Mark und Rinde trennende Bindegewebszone bildet. Am Ende des ersten Lebensjahres, bisweilen aber auch erst im zweiten oder dritten Jahre findet dieser Prozess seinen Abschluss und die Marksubstanz erscheint dann als der relativ bestentwickelte Teil der Nebenniere. Nach Husnot tritt darauf eine strukturelle Ruhe ein. Zur Zeit der Pubertät ist das Verhältnis zwischen Mark und Rinde ungefähr gleich, während im Greisenalter die

Marksubstanz die der Rinde um das Doppelte übertreffen soll. Eine Atrophie, wie man sie im höheren Alter an anderen Organen antrifft, tritt an der Marksubstanz nicht auf.

Von diesen zwei Systemen interessiert uns im Hinblick auf den Hirsutismus vornehmlich das Interrenalsystem, das, wie bereits erwähnt, Nebennierenrinde und alle jene Gewebe umfasst, deren Zellen das gleiche typische Verhalten zeigen. Das sind erstens die echten aczessorischen Nebennieren oder nach P o l l Beinebennieren, die gleich den Nebennieren aus Rinde und Marksubstanz bestehen, und dann zweitens die meisten der sogenannten aczessorischen Nebennieren oder nach P o l l Beizwischennieren, die man auf Grund ihres histologischen Baues als freie Anteile des Interrenalsystems betrachten muss, als versprengte Nebennierenkeime, denn sie bestehen aus einem bindegewebigen Stroma mit Parenchymzellen, die den Zellen der Nebennierenrinde vollkommen gleichen. Die echten Beinebennieren, deren Entstehung überall dort erfolgt, wo Teile des Inter- und Adrenalsystems während der Embryonalentwicklung in nahe Lagebeziehung treten, sind beim Erwachsenen äusserst selten. Von Beizwischennieren unterscheidet P o l l drei Gruppen, 1. in der Nebennieren- und Nierenregion, 2. im Retroperitonealraume der intermedianen Strecke, 3. an den Genitalorganen, und zwar beim Weibe hauptsächlich im Lig. latum, beim Manne im Bereich des Samenstranges und am Hoden. Die Beizwischennieren der Genitalorgane sind beim Erwachsenen selten, dagegen relativ häufig im jugendlichen Alter.

Degenerative Veränderungen betreffen in erster

Linie die Rinde, und da, wie gezeigt, sich Rindengewebe als direkter Abkömmling des Mesoderms im ganzen Abdomen entwickeln kann, so können die degenerativen Veränderungen dieses Gewebes auch im ganzen Abdomen entstehen, sowie im kleinen Becken, in Nieren, Ovarien und Hoden und die Erscheinungen des Hirsutismus hervorrufen. Doch sollen diese von den freien Anteilen des Interrenalsystems ausgehenden Proliferationen nach Biedl gewöhnlich nicht mit Veränderungen der Sexualcharaktere verknüpft sein. Die Möglichkeit besteht aber immerhin und Apert gibt an, dass auch ein Tumor, der aus versprengten Nebennierenkeimen ausgegangen ist, den Komplex verursachen kann.

Nach W. Falta kann man zwei Gruppen der vom Rindensystem ausgehenden Tumoren unterscheiden. Die Tumoren der einen Gruppe, zu der man die Sarkome, Lymphosarkome und die cystischen Tumoren rechnet, verursachen nur die gewöhnlichen Symptome eines benignen oder malignen Tumors. Zur zweiten Gruppe gehören die Adenome, und zwar als epitheliale Geschwülste, glanduläre Hyperplasien, oder nach Birch-Hirschfeld Hypernephrome, die auch als spezielle Nebennierengeschwülste mit „Struma suprarenalis“ bezeichnet werden. Sie sind erbsen- bis wallnussgross, kommen einseitig, aber auch doppelseitig vor und zeigen schon makroskopisch die Beschaffenheit der Rindensubstanz.

Nach von Hansemann sind sie histologisch von ausserordentlich mannigfaltiger Struktur. Einmal können sie genau das Bild der Rindensubstanz der Nebenniere darbieten, dann wieder können drüsenartige

Räume dadurch entstehen, dass eine sekundäre Erweichung in den einzelnen Zellnestern und Zellsträngen eintritt, wobei diese Räume dann ausschliesslich mit den Zerfallsprodukten der Zellen angefüllt sind. Ferner kann die teils ausserordentlich feine, teils sehr starke Entwicklung des Bindegewebes das Bild der Geschwulst wesentlich verändern. Die Kerne der Zellen sind klein und chromatinreich, das Protoplasma ist in einigen Fällen, wie das der Nebennierenrinde, stark fetthaltig, in anderen wiederum entweder sehr spärlich und stark parenchymatös granuliert oder von sehr lichter, schaumartiger Struktur.

Im Innern dieser Geschwülste können fibröse Degenerationen und auch Blutungen auftreten. Bisweilen entarten sie bösartig, ohne ihre Struktur wesentlich zu ändern, sie wachsen dann in die Gefässe hinein und machen Metastasen nach Art der Carcinome.

Die Geschwülste dieser zweiten Gruppe sind es, zu denen sich häufig die oben geschilderten Symptome der Ueberfunktion gesellen und auch W. Falta gibt an, dass beim männlichen Geschlechte die Häufigkeit der Sarkome überwiegt, während die Adenome beim weiblichen Geschlecht häufiger zu sein scheinen. Relativ häufig bilden nach Biedl die am weiblichen Genitale vorkommenden Beizwischennieren den Ausgangspunkt von Tumoren.

Wie bereits erwähnt, haben Nebennierenrinde und Keimdrüsen entwicklungsgeschichtlich denselben Ursprung. Dass zwischen beiden Organen auch eine funktionelle Zusammengehörigkeit besteht, beweisen die von Ciaccio, Theodosieff, Schenk, Kold u. a. nach Kastration festgestellte Hypertrophie

der Nebennierenrinde, sowie die von Guieysse, O. Stoerk und v. Haberer, Kolmer u. a. beschriebene Veränderung in der Schwangerschaft. Zahlreiche Untersuchungen an Kaninchen, Meerschweinchen und auch an Menschen haben die engen Beziehungen zwischen dem Interrenalsystem und den Geschlechtsorganen dargetan, wobei sich auch zum Teil histologische Veränderungen nachweisen liessen. W. Kolmer gelang es, an männlichen und weiblichen Meerschweinchen festzustellen, dass die verschiedenen Schichten der Nebennierenrinde je nach Alter, Geschlecht und Zustand des Genitalapparates deutliche Verschiedenheiten aufwiesen. Beim Männchen bildeten sich überwiegend die siderophilen Körper in der Retikularis aus, während beim Weibchen der Fettreichtum der Fascikularis und die zeitweise auffallende Pigmentierung der innersten Rindenschichten charakteristisch war. Dieser konstante Unterschied gab Veranlassung, beim Meerschweinchen von einem sekundären Charakter der Nebennieren zu sprechen. Die Anlage des Organs ist bei beiden Geschlechtern gleich und beim Männchen findet auch keine wesentliche Umbildung statt, während die Nebenniere beim Weibchen je nach der Funktion des Genitalapparates periodische Veränderungen durchmacht.

Auch in allen den als Beispiele angeführten Fällen bestand neben der Tumorbildung der Nebennierenrinde eine Atrophie oder Hypoplasie der weiblichen Keimdrüsen, in dem einzigen angeführten Fall von Adenom der Nebennierenrinde bei einem männlichen Individuum waren die Keimdrüsen dagegen grösser, als es dem Alter entsprach. Wie erwähnt, wird die Sexualsphäre

bei erwachsenen weiblichen Hypernephromträgern nach der Menopause, also nach Aufhören der normalen Keimdrüsenfunktion niemals in Mitleidenschaft gezogen, während hingegen eine Beeinflussung der Sexualsphäre bei erwachsenen männlichen Hypernephromträgern niemals eintritt, solange die Keimdrüsen normal funktionieren, sondern nur, falls sie vor Eintritt der Pubertät entfernt wurden. Im Klimakterium kommt es von vornherein durch das physiologische Systieren der Keimdrüsentätigkeit vielfach zu einer, wenigstens teilweisen Umänderung der Geschlechtsmerkmale. Denn nicht selten wird in der Menopause das Auftreten von virilem Charakter, eine tiefe Stimme, mehr oder minder starke Bartentwicklung und Behaarung des Körpers, also das typische Bild des Hirsutismus beobachtet. Ob und inwieweit dabei die Nebennierenrinde beteiligt ist, steht nicht mit Sicherheit fest. Bisher wurden anscheinend keine Beobachtungen in dieser Richtung gemacht, da jedenfalls bei den sehr seltenen Fällen, die zur Obduktion kamen, auf das Verhalten der Nebennierenrinde nicht besonders geachtet wurde.

Bei erwachsenen männlichen Individuen können Hypernephrome das klinische Bild eines Hirsutismus deshalb nicht hervorrufen, weil die Ausbildung männlicher Geschlechtscharaktere normaliter nicht erst zu erfolgen braucht. Anders verhält es sich bei Individuen, die vor der Pubertät kastriert wurden. Die praepuberale Kastration bewirkt nämlich beim Manne eine mangelhafte Weiterentwicklung des Genitalapparates. Die extragenitalen männlichen Sexualmerkmale gelangen bei derartigen Individuen im allgemeinen nur mangelhaft zur Entwicklung. Die Stimme bleibt kind-

lich, auch die Behaarung ist, abgesehen von der des Kopfes, spärlich. Die nicht immer, aber doch ziemlich häufig entstehende abnorme Fettentwicklung verleiht dem Kastraten manchmal einen weiblichen Gesamthabitus, doch bewirkt die praepuberale Hodenentfernung kein direktes Umschlagen in den weiblichen Typus. Sie bewirkt vielmehr einen Zustand von Infantilismus, lässt somit also die Möglichkeit der Umwandlung oder in diesem Falle der Weiterentwicklung in den männlichen Typus zu. Da dies bei praepuberal kastrierten männlichen Hypernephromträgern der Fall sein soll, liegt es nahe, die Ursache für die Aenderung in der Sexualsphäre, hier in einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde zu suchen, welche die angeborene, aber durch die Kastration in der Entwicklung gehemmte Anlage der Sexualcharaktere sich entfalten lässt.

Auch Epiphysentumoren können, wenn sie sich in sehr frühem Kindesalter entwickeln, mitunter ganz dem Hirsutismus ähnliche Erscheinungen hervorrufen, und hauptsächlich werden auch jugendliche Individuen davon betroffen. Es kommt dabei zu einer abnorm raschen Entwicklung des Körpers und zu einer praematuren Genital- und Sexualentwicklung mit ungewöhnlichem Haarwuchs. Gewöhnlich tritt zuerst, und zwar sehr frühzeitig, in den ersten Lebensjahren, ein stärkeres Längenwachstum auf, danach erst relativ spät wird frühzeitige Geschlechtsentwicklung offenbar. Sie betrifft das Genitale und die sekundären Sexualcharaktere, häufig die letzteren allein oder in ausgesprochenerem Masse. Im Gegensatz zum Hirsutismus sind die Epiphysenerkrankungen beim männlichen Geschlecht viel häufiger, und es handelt sich durchwegs um Kin-

der unter 10 Jahren, ausserdem fehlt bei weiblichen Individuen das Umschlagen in den heterosexuellen Typ. Meistens bestehen auch Symptome eines Hirntumors oder einer Vierhügelerkrankung, doch sind auch Fälle beschrieben, wo eine geistige Frühreife und ungewöhnliche geistige Entwicklung bestand. Beides kommt beim Hirsutismus nicht vor. Hirnsymptome sind nie beobachtet worden, und die Psyche der Kinder, die unter den Zeichen des Hirsutismus erkranken, hält meistens mit der praematuren Entwicklung nicht Schritt.

Raymond und Claude fanden bei ihrem Falle eines Glioms der Epiphysengegend eine Hyperplasie der Nebennierenrinde, infolgedessen neigt W. Falta zu der Vermutung, dass die vermutlich im Kindesalter normalerweise von Zirbel auf die Entwicklung ausgeübten hemmenden Einflüsse über das Nebennierenrindensystem gehen.

Biedl dagegen nimmt an, dass von der Zirbeldrüse in der Zeit ihrer voll entwickelten Tätigkeit, beim Menschen also bis zum 7. Lebensjahre, ein allem Anscheine nach hemmender Einfluss auf die Entwicklung der Keimdrüse ausgeübt wird, die ihrerseits die Entfaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale und die geistige Entwicklung beeinflusst.

Bei beiden Geschlechtern sind in der sexuell differenzierten Keimdrüse Einsprengungen oder Reste von heterosexuellen innersekretorischen Gewebselementen vorhanden (auch Pick gelang es, im äusserlich unveränderten Eierstock des Tieres mikroskopische Einsprengsel von Hodenkanälchen und Hodenzwischenzellen darzustellen), und die gemachten Erfahrungen

über das mit den Geschlechtsdrüsen bald homologe, bald heterologe Verhalten der sekundären Geschlechtsmerkmale geben der Vermutung einige Berechtigung, dass in gewissen Fällen durch die Ueberfunktion des Interrenalsystems gerade auf die männlich-sexuellen innersekretorischen Gewebselemente eingewirkt wird oder aber ein dem vom männlichen Sexualgewebe gebildeten gleichwertiges Hormon entsteht. Denn nach B i e d l ist die Möglichkeit, dass das Interrenalsystem ein echtes innersekretorisches Organ darstellen könnte, das ein eigenes, vom Adrenalin differentes Hormon in die Blutbahn abgibt, durch die Beobachtungen gegeben, aus welchen der Einfluss der Nebennierenrinde auf die Hirnentwicklung, auf die Entwicklung der Keimdrüsen, auf das Körperwachstum und auf die Pubertätsentfaltung des menschlichen Körpers hervorzugehen scheint.

Der Hirsutismus kommt also infolge eines Ueberfunktionszustandes der Nebennierenrinde in reiner Form hauptsächlich bei weiblichen Individuen vor, bei welchen er sich in dem geschilderten Auftreten eines mehr oder minder männlichen Habitus äussert. Bei männlichen Kindern wird die Diagnosestellung schwieriger, sofern nicht andere klinische Zeichen auf die Nebenniere hinweisen. Bei ihnen kann es sich nur um eine vorzeitige Pubertätsentwicklung handeln, die gemäss der Disposition des männlichen Geschlechts in der Minderheit der Fälle auf ein Adenom der Nebennierenrinde zurückzuführen sein wird, sondern meistens bei den 3—10jährigen Kindern als Pubertas praecox virilis durch andere innersekretorische Störungen oder durch primären Hypergenitalismus entstanden gedacht werden muss. Charakteristisch ist, dass beim Hirsutis-

mus niemals Veränderungen in der Psyche beobachtet werden, dass sie vielmehr den Jahren entsprechend intelligent und keineswegs krankhaft beeinflusst ist Während die psychische Entwicklung bei Pubertas praecox virilis zuweilen vorauseilt und der Pubertätsphase entspricht, öfters aber noch Intellektdefekte, ja direkten Schwachsinn aufweist.

Die Prognose ist, wie W. Herzog angibt, bei echtem Hirsutismus bis jetzt absolut infaust, wenigstens in den Fällen der Kindheit und nach der Pubertät. Kinder mit Tumoren sollen nach Jump selbst gegen geringfügige Eingriffe wenig widerstandsfähig sein. Mit Ausnahme eines einzigen Falles haben alle bekannt gewordenen Fälle letal geendet. Auch der von Geh. Rat Kraus vorgestellte Fall kam ad exitum. Dagegen scheint die Prognose in den Fällen der embryonalen Periode günstiger zu sein, da Pseudohermaphroditen meist ein höheres Lebensalter erreichen.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus für die Ueberweisung des Themas und die gütige Uebernahme des Referates, sowie Herrn Dr. Retzlaff, Assistent der II. Med. Klinik der Charité, für die liebenswürdige Unterstützung bei der Beschaffung der Literatur meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Arthur Biedl: Innere Sekretion. Aufl. 1913.
2. C. Benda: Fall von Pseudohermaphroditismus femininus externus. Verhdl. d. Berl. Med. Ges. 1913, II. Teil.
3. v. Bergmann: Demonstration in der Berl. Med. Ges vom 28. Nov. 06. Berl. Klin. Wchschr. 1906, Nr. 50.
4. Diskussion über den Vortrag des Herrn Pick: „Ueber den wahren Hermaphroditismus der Säugetiere und des Menschen." Verhdl. d. Berl. Med. Ges. 1913, Bd. 1.
5. W. Falta: Ueberfunktionszustände des Nebennierenapparates. Handb. f. inn. Med. von Prof. Dr. L. Mohr und Prof. Dr. R. Staehelin, Verlag Julius Springer 1912.
6. Johann Fiebiger: Beiträge zur Kenntnis des weiblichen Scheinzwittertums. Virchow-Archiv, Bd. 181, Heft 1.
7. P. Fraenkel: Ein Fall von Pseudohermaphroditismus femininus externus. Virchow-Archiv, Bd. 215, Heft 3.
8. O. Hertwig: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere, 9. Aufl. 1910.
9. W. Herzog: Ein Fall von allgemeiner Behaarung mit heterologer Pubertas praecox bei dreijährigem Mädchen (Hirsutismus). Münch. Med. Wchschr. 1915, Nr. 6 u. 7.
10. F. Kraus: Ein Fall von Hirsutismus. Ref. in Medizin. Klinik 1913.
11. v. Hansemann: Adenome. Eulenburg, Realencyklopädie 1909, Bd. 1.
12. Lenz: Vorzeitige Menstruation, Geschlechtsreife und Entwicklung. Arch. f. Gyn., Bd. 99.
13. Arthur Münzer: Pubertas praecox und psychische Entwicklung. Berl. Klin. Wchschr. 1914, Nr. 10.

14. Jos. Novak: Ueber den Einfluss der Nebennierenausscheidung auf das Genitale. Arch. f. Gyn. Bd. 101.
15. Schmaus-Herxheimer: Grundriss der patholog. Anatomie. 10. Aufl. 1912.
16. Referat Nr. 1645 über Aperts Symptomenkomplex „Hirsutismus“ im Zentralblatt f. d. ges. Physiologie u. Pathologie des Stoffwechsels und Sammelorgan f. d. Forschung auf dem Gebiete der inneren Sekretion. Jahrg. VI 1911.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Wilhelm Karl Krüger, evangelischer Konfession, wurde am 10. Mai 1887 als Sohn des praktischen Arztes Dr. Karl Krüger und seiner Ehefrau Hedwig geb. Eckert in Berlin geboren. Nach dreijähriger Vorschulzeit besuchte ich das Friedrich Wilhelms-Gymnasium und das Wilhelms-Gymnasium in Berlin, dann das Johannëum zu Lüneburg und bestand im Herbst 1907 das Abiturientenexamen vor der Prüfungs-Kommission des Leibniz-Gymnasiums zu Berlin. In der Absicht, Maschinenbau zu studieren, arbeitete ich ein Jahr praktisch in einer Maschinenfabrik, Schiffswerft und Eisengiesserei. Doch gab ich dieses Studium auf und bezog Oktober 1908 die Universität in München, um Medizin zu studieren. Wintersemester 1911/12 studierte ich in Berlin. Ende Sommer-Semester 1912 vollendete ich mein Physikum in Tübingen und ging darauf wieder nach München zurück, um meiner Militärpflicht zu genügen und mein Studium zu beenden. Von der Ober-Ersatz-Kommission wurde ich Anfang 1913 zur Ersatzreserve überschrieben. Sommer 1914 verheiratete ich mich. Bei Kriegsausbruch wurde ich am 8. Mobilmachungstage als Ersatzreservist eingezogen, 6 Wochen beim 2. Infanterie-Regiment in München mit der Waffe ausgebildet, dann beurlaubt und am 19. Oktober 14 vom Sanitätsamt in München als Feld-Unterarzt ins Feld geschickt. Bis November 15 gehörte ich der Krankentransportabteilung der 6. Armee an, dann wurde ich zur Bayerischen

Kriegslazarettabteilung 62 versetzt, wo ich im Mai 16 zum Feldhilfsarzt ernannt wurde. Vom Lazarett aus wurde ich im Juni 16 auf ein Vierteljahr nach München zur Train-Ersatz-Abteilung kommandiert. In dieser Zeit bestand ich mein Staatsexamen und kehrte im September 16 zu meiner Formation ins Feld zurück. Im Februar 17 zum Ass.-Arzt befördert, wurde ich im Juli desselben Jahres zum bayerischen Fuss-Artillerie-Bataillon 16 versetzt, dem ich — inzwischen im Juni 18 zum Oberarzt befördert — bis zur Auflösung im Dezember 18 angehörte. Vom Sanitätsamt III. A.-K. in Nürnberg wurde ich darauf zur Ers.-Masch.-Gew.-Komp. 2 nach Grafenwöhr geschickt, wo ich bis zum 20. Januar 19 ärztlichen Dienst tat. Nach meiner Entlassung kehrte ich zu meiner Familie nach Berlin zurück und belegte die vom Zentralkommité für das ärztliche Fortbildungswesen in Preussen eingerichteten dreimonatigen Kurse.